

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Selpercatinib (Retevmo)

Indication : En monothérapie, dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules métastatique porteur d'une fusion du gène *RET* chez l'adulte.

Promoteur : Eli Lilly Canada

Recommandation : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'ACMTS est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Retevmo?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Retevmo dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique porteur d'une fusion du gène *RET* (réarrangement en cours de transfection) chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Retevmo ne doit être remboursé que chez les personnes de 18 ans et plus atteintes de CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* ayant déjà ou non reçu un traitement anticancéreux.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Retevmo ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un clinicien ayant une expertise dans la prise en charge du CPNPC, et si son coût est réduit. Il ne doit pas être administré ou remboursé en combinaison avec un anticancéreux.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que le traitement par Retevmo chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique porteur d'une fusion du gène *RET* entraîne une réduction de la taille ou une disparition complète de la tumeur. En outre, elles montrent une réduction de la taille de la métastase au cerveau chez les personnes dont le CPNPC s'est propagé à cette partie du corps.

À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Retevmo ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise. Le remboursement de Retevmo devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 10 745 897 \$ sur trois ans, bien que ce montant soit très incertain et qu'il pourrait dépasser les 40 millions de dollars.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET*?

Le CPNPC est un type de cancer du poumon qui se développe à partir de tissus pulmonaires précis et qui comprend les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes ou les carcinomes à grandes cellules. Il devient métastatique lorsqu'il se propage à d'autres parties du corps, comme les os, les glandes suprarénales, le cerveau et le foie.

Le CPNPC métastatique peut être provoqué par un gène comme le gène *RET*. Celui-ci est présent naturellement dans l'organisme, mais certains cancers se développent à la suite de modifications de ce gène.

Besoins non comblés en contexte de CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET*

Les patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* sont traités par la chimiothérapie et l'immunothérapie; toutefois, ce ne sont pas tous les patients qui répondent à ces traitements offerts.

Combien coûte Retevmo?

Le traitement par Retevmo coûterait de 11 172 \$ à 14 896 \$ par 28 jours s'il est administré à raison de 120 mg ou 160 mg par voie orale deux fois par jour et selon que le poids du patient dépasse ou non 50 kg.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du selpercatinib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique porteur d'une fusion du gène *RET* chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées dans le [tableau 1](#).

Justification

Un essai de phase I/II multicentrique, multicohorte et mené en mode ouvert en cours (LIBRETTO-001) montre que le selpercatinib procure un bénéfice d'importance clinique qui repose sur un taux de réponse objective élevé et une durée prolongée de cette réponse chez des adultes atteints d'un CPNPC métastatique porteur d'une fusion du gène *RET* qui ont déjà ou non reçu au moins un traitement anticancéreux à action générale. En outre, les données montrent que le selpercatinib traverserait la barrière hématoencéphalique, car le taux de réponse du système nerveux central (SNC) est élevé chez les patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* qui ont déjà ou non reçu au moins un traitement. Le CEEP constate que la majorité des patients ont connu une amélioration ou une stabilité de leur qualité de vie; toutefois, on ne peut tirer aucune conclusion définitive concernant les critères d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) en raison de leur nature exploratoire et du risque de biais de l'essai ouvert à un seul groupe d'intervention. Un besoin est à combler chez cette population de patients étant donné le pronostic sombre de la maladie, le lourd fardeau des symptômes et le risque élevé de métastases au SNC. Le selpercatinib répond à un besoin thérapeutique important, car il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement ciblé pour les patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET*. Le selpercatinib est associé à un profil de toxicité maîtrisable.

Les patients expriment le besoin de traitements qui améliorent les symptômes du CPNPC et la qualité de vie, présentent un profil d'effets secondaires maîtrisable, permettent de vivre plus longtemps et de maintenir l'autonomie, retardent la progression de la maladie et améliorent la rémission à long terme. Compte tenu de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que le selpercatinib comble les besoins soulevés par les patients en ce qui concerne les réponses élevées et prolongées et le profil d'effets secondaires maîtrisable.

Étant donné l'incertitude des données probantes cliniques comparatives concernant le selpercatinib et le manque de transparence et de souplesse du modèle soumis, l'ACMTS n'a pu dériver une estimation fiable du scénario de référence du rapport coût/efficacité. Une analyse exploratoire a été réalisée; toutefois, cette analyse maintient les estimations de l'effet relatif du scénario du promoteur et suppose qu'il n'y a aucun partage de flacons dans tous les traitements comparateurs. Par conséquent, les résultats de cette analyse sont probablement biaisés à l'avantage du selpercatinib. D'après le prix indiqué par le promoteur pour le selpercatinib et les prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) du selpercatinib se situe entre 418 720 \$ et 529 397 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée. Ce montant varie selon que le selpercatinib est administré chez des patients qui ont déjà ou non reçu au moins un traitement ainsi qu'en fonction de la proportion des coûts du test de dépistage encourus par le régime public. Le selpercatinib n'est donc pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée pour l'indication approuvée par Santé Canada. Une réduction de prix est nécessaire.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Le traitement par le selpercatinib n'est remboursé que lorsqu'il est amorcé chez l'adulte (≥ 18 ans) atteint d'un CPNPC métastatique porteur d'une fusion du gène <i>RET</i>, dans l'un ou l'autre des scénarios suivants :</p> <p>1.1. traitement administré en première intention;</p> <p>1.2. traitement administré après un traitement à action générale antérieur.</p>	<p>Les données probantes de l'essai LIBRETTO-001 montrent que le selpercatinib est associé à un taux de réponse élevé et à une durée prolongée de cette réponse chez les adultes atteints d'un CPNPC métastatique porteur d'une fusion du gène <i>RET</i> qui ont déjà ou non reçu au moins un traitement anticancéreux.</p>	—
<p>2. Le patient :</p> <p>2.1. présente un bon indice fonctionnel;</p> <p>2.2. a une atteinte du SNC stable sur le plan clinique ou ne présente aucune métastase au cerveau.</p>	<p>Les patients recrutés dans l'essai LIBRETTO-001 présentent un indice fonctionnel ECOG de 0, de 1 ou de 2.</p> <p>Les patients ayant des métastases symptomatiques au SNC sont exclus de l'essai LIBRETTO-001. Toutefois, les patients ayant des métastases au cerveau sont admissibles si les symptômes neurologiques et les résultats de l'imagerie du SNC sont stables et que la dose de stéroïdes est stable depuis 14 jours avant la première dose de selpercatinib et qu'aucune intervention chirurgicale ni radiothérapie n'a été réalisée depuis 28 jours ou depuis 14 jours dans le cas de la radiochirurgie.</p>	<p>Le CEEP reconnaît que les cliniciens peuvent, à leur discrétion, envisager d'utiliser le selpercatinib chez les patients présentant un indice fonctionnel supérieur à 2, qu'ils aient déjà ou non reçu un traitement anticancéreux.</p>
Renouveau		
<p>3. Le renouvellement du selpercatinib repose sur l'évaluation des éléments suivants :</p> <p>3.1. la réponse au moyen de l'évaluation radiographique (par TDM ou IRM) toutes les 8 à 12 semaines, ou à la discrétion du médecin, pour évaluer les nouveaux symptômes ou les signes de progression;</p> <p>3.2. la tolérabilité toutes les trois à quatre semaines ou à la discrétion du médecin.</p>	<p>D'après l'avis des cliniciens experts, dans la pratique, la réponse au traitement est généralement évaluée au moyen de l'évaluation radiographique (par TDM ou IRM), soit la même méthode que celle utilisée dans l'essai LIBRETTO-001. Dans la pratique clinique, cette évaluation est réalisée toutes les 8 à 12 semaines ou plus tôt si le patient manifeste de nouveaux symptômes ou si les résultats de l'examen médical indiquent une progression de la maladie. Dans la pratique, la gravité des symptômes et l'apparition d'événements indésirables sont évaluées en général toutes les trois à quatre semaines chez les patients recevant des traitements ciblés par voie orale.</p>	<p>Le CEEP reconnaît qu'il serait acceptable de poursuivre le traitement par le selpercatinib dans les cas suivants : oligoprogression se prêtant à une intervention locale (chirurgicale ou par radiothérapie) pour parvenir à une maîtrise de la maladie; progression de l'atteinte du SNC se prêtant à un traitement qui cible le cerveau comme la radiothérapie.</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
4. Le selpercatinib est prescrit par un clinicien ayant une expertise dans la prise en charge du CPNPC.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	–
5. Le selpercatinib n'est pas administré ni remboursé en combinaison avec d'autres anticancéreux à action générale.	Le selpercatinib est administré en monothérapie dans l'essai LIBRETTO-001 et approuvé par Santé Canada pour une utilisation en monothérapie seulement.	–
Prix		
6. Une baisse de prix.	<p>Le rapport cout/efficacité du selpercatinib est très incertain.</p> <p>L'ACMTS a entrepris une analyse de réduction de prix qui applique une extrapolation plus appropriée du bénéfice thérapeutique; toutefois, elle n'a pu modifier les hypothèses concernant la perte de médicament et l'efficacité du traitement, qui introduisent un biais à l'avantage du selpercatinib.</p> <p>À la lumière de l'analyse exploratoire de l'ACMTS, une baisse de prix de 70 % à 93 % est nécessaire pour que le selpercatinib soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ.</p> <p>La baisse de prix nécessaire varie selon que le médicament est administré chez des patients ayant déjà ou non reçu au moins un traitement anticancéreux ainsi qu'en fonction de la proportion des couts différentiels du test de dépistage encourus par le régime public.</p>	–
Faisabilité de l'adoption		
7. Il faut aborder la faisabilité de l'adoption du selpercatinib.	Au prix indiqué, il faut s'attaquer à l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS. Cela est attribuable à la possibilité d'une utilisation accrue du traitement à action générale en contexte de première intention, qui n'a pas été abordée par le promoteur.	–

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
8. Il faut voir à l'accès au test de dépistage de la fusion du gène <i>RET</i> .	Un test de dépistage est nécessaire pour déceler les patients dont la tumeur est porteuse d'une fusion du gène <i>RET</i> ; toutefois, l'accessibilité à ce test n'est peut-être pas la même dans toutes les provinces et tous les territoires.	Le CEEP est d'avis qu'il serait souhaitable pour les provinces et les territoires que le test de dépistage de la fusion du gène <i>RET</i> soit offert partout au Canada pour cerner la population de patients admissibles.

CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IRM = imagerie par résonance magnétique; RET = réarrangement en cours de transfection; SNC = système nerveux central; TDM = tomographie par ordinateur

Points de discussion

- Les résultats relatifs à l'efficacité de l'essai LIBRETTO-001 proviennent d'ensembles d'analyses qui ne sont pas prédéfinis dans le plan d'analyse statistique initial. Toutefois, étant donné que ces ensembles ont été établis avant la levée de l'insu, il est peu probable qu'un biais ait été introduit.
- Les taux de réponse observés chez les patients atteints d'un CPNPC semblent très élevés, et les taux de réponse quant au SNC semblent impressionnants tant chez les patients n'ayant jamais été traités que chez ceux ayant déjà reçu au moins un traitement anticancéreux, mais des incertitudes sont associées aux essais de phase I/II en cours. Le CEEP juge que les taux de réponse élevés et la durée prolongée observés dans l'essai LIBRETTO-001 sont d'importance clinique.
- Le CEEP se penche sur l'histoire naturelle du CPNPC et reconnaît que les patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* peuvent recevoir un pronostic plus sombre que ceux dont le CPNPC n'est pas porteur d'une telle fusion. Bien que des traitements à action générale soient offerts aux patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET*, le selpercatinib a le potentiel de combler une lacune, car à l'heure actuelle, aucun traitement ciblé n'est offert à ces patients.
- Le CEEP se penche sur la prévalence du CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* et délibère sur la rareté de cette maladie, qui est un sous-type de CPNPC.
- Le CEEP reconnaît l'incertitude des données sur la QVLS, la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP). Il mentionne l'existence d'un essai randomisé de phase III en cours, multicentrique et mené en mode ouvert qui compare le selpercatinib au traitement à base de platine (carboplatine ou cisplatine) combiné au pémétréxed avec ou sans pembrolizumab chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique porteur d'une fusion du gène *RET* qui n'a jamais été traité qui pourrait combler cette lacune dans les données probantes. Toutefois, cet essai devrait se terminer en 2025 et ne comprend aucun patient ayant déjà reçu au moins un traitement anticancéreux.
- Le CEEP se penche sur les comparaisons de traitements indirectes (CTI) soumises par le promoteur. Les résultats des CTI semblent être à l'avantage du selpercatinib en ce qui a trait à la SG, à la SSP et au taux de réponse objective (TRO) lorsqu'on le compare à une monothérapie ou à une chimiothérapie à base de platine combinée à une immunothérapie chez des patients n'ayant jamais été traités et lorsqu'on le compare à une monothérapie ou à une combinaison de médicaments de chimiothérapie et d'immunothérapie, comme le docétaxel, le cabozantinib, l'atézolizumab ou le nivolumab chez des patients ayant déjà

reçu un traitement à action générale. Toutefois, il subsiste une incertitude importante par rapport à ces CTI en raison des limites qui ont des incidences sur la validité interne et externe, et ce, malgré les divers ajustements apportés par le promoteur.

- Les patients sont préoccupés par le fait que le remboursement des traitements anticancéreux administrés par voie orale diffère d'une province et d'un territoire à l'autre. Les obstacles financiers et administratifs concernant l'accès à ces traitements dans certaines provinces et certains territoires canadiens sont également des préoccupations soulevées par les patients.

Contexte

Le cancer du poumon est la forme de cancer la plus fréquemment diagnostiquée au Canada et la principale cause de décès lié au cancer chez les hommes et les femmes, les prévisions de 2021 faisant état de plus de 29 600 nouveaux diagnostics (12,5 % de nouveaux cas chez les hommes et 13,3 % chez les femmes) et de 21 000 décès liés à la maladie (24,2 % chez les hommes et 25,8 % chez les femmes). Au Canada, on estime à 22 % le taux de survie net à cinq ans ajusté pour toutes les formes de cancer du poumon et à environ 25 % le taux de survie anticipé à cinq ans chez les patients atteints d'un CPNPC, ce taux chutant à 7 % chez les patients présentant un CPNPC de stade IV. Le tabagisme est un facteur de risque établi du cancer du poumon, représentant plus de 72 % des nouveaux cas diagnostiqués au Canada.

Dans la pratique, plusieurs traitements sont offerts aux patients sans qu'ils aient d'abord subi un test de dépistage de la fusion du gène *RET*. Les régimes d'assurance médicaments et les groupes de cliniciens mentionnent tout particulièrement les stratégies thérapeutiques suivantes : chez les patients n'ayant jamais été traités, les combinaisons thérapeutiques comprenant un sel de platine, le pémétréxed et le pembrolizumab constituent une option privilégiée en contexte de première intention pour les patients chez qui l'expression du PD-L1 est inférieure à 50 %, et possiblement pour ceux chez qui l'expression du PD-L1 est supérieure à 50 % et qui sont non-fumeurs ou de sexe féminin ou qui présentent un fardeau accru de la maladie ou des symptômes. On privilégie l'administration du pembrolizumab en monothérapie aux patients chez qui l'expression du PD-L1 est supérieure à 50 %. Chez les patients qui ont connu une progression de la maladie au cours d'un traitement à action générale antérieur, les options thérapeutiques à base de platine en combinaison avec le pémétréxed sont privilégiées pour ceux qui ont reçu le pembrolizumab comme traitement de première intention. Les traitements anti-PD-L1, comme le pembrolizumab, le nivolumab et l'atézolizumab, sont offerts aux patients qui ont reçu un sel de platine en combinaison avec le pémétréxed en contexte de première intention, et le docétaxel est offert à ceux qui ont connu une progression de la maladie pendant un traitement par un sel de platine en combinaison avec le pémétréxed et le pembrolizumab. Les traitements mentionnés ci-dessus concordent avec ceux mis en évidence par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Ces derniers soulignent que le traitement privilégié utilisé en contexte de première intention chez les patients présentant une fusion du gène *RET* dans toutes les provinces et tous les territoires au Canada (sauf l'Île-du-Prince-Édouard où le pembrolizumab n'est pas remboursé) est la trithérapie composée d'un sel de platine, du pémétréxed et du pembrolizumab, quel que soit le score de proportion tumorale de PD-L1, car la documentation publiée souligne l'activité limitée de l'immunothérapie administrée en monothérapie chez cette population de patients.

Le selpercatinib est un inhibiteur très sélectif à petite molécule compétitive de l'adénosine triphosphate (ATP) du récepteur à activité tyrosine kinase réarrangé pendant la transfection (*RET* ou *REarranged during Transfection*), offert sous forme de capsules de 40 mg et de 80 mg à prise orale. Il a reçu l'autorisation de commercialisation à la suite d'un avis de conformité avec conditions de Santé Canada émis le 15 juin 2021 pour trois indications : en monothérapie dans le traitement du CPNPC métastatique porteur d'une fusion du gène *RET* chez l'adulte, dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde non résécable de stade avancé ou métastatique comportant des mutations du gène *RET* chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus et dans le traitement du cancer de la thyroïde différencié de stade avancé ou métastatique comportant une fusion du gène *RET* (ne se prêtant pas à une intervention chirurgicale ni à un traitement par de l'iode radioactif) chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement par le sorafénib ou le lenvatinib, ou les deux. L'amorce du traitement par le selpercatinib n'est recommandée qu'après avoir subi un test de dépistage et obtenu la confirmation de la mutation du gène *RET*. À ce jour, aucune demande portant sur la population de patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* n'a été soumise à l'ACMTS.

La posologie recommandée dans la monographie du produit est de 120 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients pesant moins de 50 kg et de 160 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients pesant 50 kg ou plus.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CEEP s'est penché sur les renseignements suivants :

- une revue portant sur un essai clinique à un seul groupe d'intervention mené chez des patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET*;
- les observations de patients recueillies par trois groupes de patients : le groupe de défense des intérêts des patients Breathe Hope de Cancer pulmonaire Canada, la coalition CanCertitude et Cancer pulmonaire Canada;
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux spécialistes cliniques possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du CPNPC métastatique porteur d'une fusion du gène *RET*;
- les observations de deux groupes de cliniciens : Cancer pulmonaire Canada et le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers pulmonaires et thoraciques de Santé Ontario (Action cancer Ontario);
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport ainsi que des CTI soumis par le promoteur;
- autres données probantes pertinentes : l'essai SIREN et l'essai LIBRETTO-431.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Cette section a été préparée par l'ACMTS d'après les commentaires transmis par des groupes de patients.

Trois groupes de patients ont transmis des observations aux fins du présent examen, à savoir le groupe de défense des intérêts des patients Breathe Hope de Cancer pulmonaire Canada, la coalition CanCertitude et Cancer pulmonaire Canada. Un seul répondant du groupe de défense Breathe Hope a fourni des observations. Il mentionne tout particulièrement que la gestion du fardeau des symptômes attribuables à la progression de la maladie et les effets toxiques liés à la chimiothérapie constituent des désavantages majeurs associés à la maladie et aux options thérapeutiques offertes. L'accès au selpercatinib est jugé important à ses yeux, car il se dit prêt à accepter les effets secondaires liés au traitement en contrepartie d'un bénéfice sur le plan du ralentissement de la croissance de la tumeur.

Les observations fournies par la coalition CanCertitude mettent en évidence les limites potentielles de l'accès aux anticancéreux administrés par voie orale. Les patients soulèvent également les problèmes possibles liés à l'innocuité et à l'administration des traitements anticancéreux par voie orale à domicile et recommandent que ces problèmes soient pris en considération au cours de l'examen si jamais le médicament devait être remboursé par les régimes publics.

Cancer pulmonaire Canada met en évidence des préoccupations importantes comme l'absence de programmes de dépistage pour déceler la maladie dès les premiers stades. En outre, elle souligne le besoin de nouveaux traitements de première et de deuxième intention qui améliorent les résultats rapportés par les patients, permettent de surmonter la résistance au traitement, diminuent les événements liés aux effets toxiques, améliorent la capacité fonctionnelle et augmentent l'autonomie des patients.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Deux cliniciens experts ont fait part de leurs connaissances concernant les stratégies thérapeutiques utilisées au Canada. Ils mentionnent qu'il n'existe actuellement aucun traitement pour les patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET*. Les objectifs thérapeutiques cernés par les experts sont semblables à ceux mentionnés par les groupes de cliniciens. Les plus importants visent à améliorer la SG, à alléger le fardeau des symptômes, à retarder la progression de la maladie, à prolonger la vie tout en améliorant la qualité de vie, à diminuer ou à éliminer les hospitalisations et à en écourter les séjours; tous ces objectifs sont jugés importants chez cette population de patients.

Si le selpercatinib est approuvé aux fins de remboursement, il sera probablement utilisé comme traitement de première intention chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique porteur d'une fusion du gène *RET*. La chimiothérapie à base de platine en combinaison avec le pémétréxed et le pembrolizumab (trithérapie) est l'option thérapeutique privilégiée en contexte de première intention dans toutes les provinces et tous les territoires (sauf à l'Île-du-Prince-Édouard, où le pembrolizumab n'est pas remboursé), quel que soit le score de proportion tumorale de PD-L1 du patient. Au-delà du contexte de première intention,

le docétaxel est remboursé et peut être administré selon que le patient a reçu ou non la trithérapie comme traitement de première intention. Les patients peuvent également recevoir en contexte de deuxième intention une immunothérapie en monothérapie (pembrolizumab, nivolumab ou atézolizumab) s'ils ont reçu un sel de platine et le pémétréxed comme traitement de première intention; toutefois, les patients présentant une fusion du gène *RET* montrent un taux de réponse faible à l'immunothérapie, par conséquent, le docétaxel peut être administré au lieu de l'immunothérapie au-delà du contexte de première intention. Les cliniciens experts recommandent que le traitement soit offert à tous les patients atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique porteur d'une fusion du gène *RET*.

Dans la pratique, la réponse au traitement est évaluée habituellement à l'aide des mêmes méthodes que celles utilisées dans l'essai LIBRETTO-001. Toutefois, la fréquence de ces évaluations diffère de celle du contexte de l'essai. Comme le décrivent les experts, la norme sera d'effectuer des évaluations radiographiques toutes les 8 à 12 semaines ou plus tôt si le patient manifeste de nouveaux symptômes ou si les résultats de l'examen médical indiquent une progression de la maladie. La gravité des symptômes et l'apparition d'événements indésirables sont évaluées en général toutes les trois à quatre semaines chez les patients recevant des traitements ciblés par voie orale.

Il existe plusieurs techniques d'analyse moléculaire pour dépister les mutations de fusion du gène *RET* dans les provinces et les territoires au Canada. Le séquençage à haut débit est la technique utilisée le plus souvent alors que le séquençage à haut débit de l'ARN est considéré comme le meilleur test en raison de sa sensibilité et de sa spécificité (p. ex., le test MSK IMPACT a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 99 %).

Groupes de cliniciens

Cette section a été préparée par le personnel de l'ACMTS d'après les commentaires transmis par les groupes de cliniciens.

Deux groupes de cliniciens ont transmis des commentaires : Cancer pulmonaire Canada (CPC) et le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers pulmonaires et thoraciques de Santé Ontario (Action cancer Ontario), ou SO-ACO. Les comités consultatifs sur les médicaments de SO-ACO fournissent des conseils opportuns et fondés sur des données probantes pour le système de santé et la pratique clinique sur des enjeux relatifs aux médicaments en appui au mandat d'ACO, notamment aux programmes provinciaux de remboursement des médicaments et au Programme de traitements systémiques. Douze cliniciens de CPC et deux cliniciens du Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers pulmonaires et thoraciques de SO-ACO ont transmis des commentaires dans le cadre de cet examen. Les deux groupes de cliniciens mettent en évidence des objectifs thérapeutiques similaires pour les patients atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique. Les principaux objectifs sont les suivants : améliorer la SG médiane chez les patients, parvenir à une amélioration rapide et prolongée des symptômes, obtenir une SSP médiane et diminuer le nombre d'événements indésirables liés aux effets toxiques. Les experts de CPC ajoutent que les objectifs thérapeutiques comprennent également la prévention ou le traitement des métastases au cerveau, la réduction de l'utilisation des ressources et l'évaluation des répercussions de la COVID sur l'innocuité du traitement à action générale. Les cliniciens de CPC soulignent que les traitements offerts actuellement aux patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* n'améliorent pas la SG et n'entraînent pas d'amélioration rapide et prolongée des symptômes du cancer du poumon mesurée par le délai de réponse médian, le TRO, ou le taux de progression de la maladie, et la SSP médiane.

Les deux groupes mentionnent que l'ajout du selpercatinib au paradigme thérapeutique canadien permettra au médicament d'être administré comme traitement de première intention chez les patients ayant reçu un diagnostic récent de CPNPC métastatique porteur d'une fusion du gène *RET*. Les cliniciens du groupe de CPC mentionnent que les patients chez qui le diagnostic est récent et qui présentent un indice fonctionnel ECOG de 0 à 3 pourraient tirer profit d'un traitement par le selpercatinib s'il est approuvé aux fins de remboursement, bien qu'ils expriment de l'incertitude quant au meilleur traitement à administrer en contexte de deuxième intention et suggèrent que le traitement ultérieur pourrait comprendre le docétaxel et un traitement anti-PD-L1 chez les patients qui n'ont reçu aucun de ces médicaments comme traitement antérieur.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Les régimes d'assurance médicaments soumettent des observations sur tout médicament soumis aux processus d'examen en vue du remboursement de l'ACMTS; ils soulèvent les aspects qui pourraient rendre difficile la mise en œuvre d'une recommandation. Dans le cadre cet examen portant sur le selpercatinib, les régimes d'assurance médicaments mettent en évidence différentes stratégies thérapeutiques mises en place pour les patients atteints d'un CPNPC, posent des questions concernant l'amorce du traitement, la prescription, la généralisabilité, les algorithmes de financement, la prestation de soins et les aspects systémique et économique. Les cliniciens experts consultés aux fins de l'examen de l'ACMTS se sont penchés sur ces questions et leurs réponses reposent sur les données probantes présentées par le promoteur et tirées de l'essai LIBRETTO-001.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
<p>Cet essai ne comprend aucun comparateur.</p> <p>Si le patient ne subit aucun dépistage pour déterminer le statut mutationnel du gène <i>RET</i>, les traitements remboursés chez le patient n'ayant jamais été traité seraient le pembrolizumab en monothérapie si le taux d'expression du PD-L1 est égal ou supérieur à 50 %, la combinaison pembrolizumab + pémétréxed + sel de platine ou une chimiothérapie à base de platine en fonction de l'examen histologique. Chez le patient ayant déjà été traité, les options thérapeutiques remboursées seraient un inhibiteur de point de contrôle immunitaire s'il n'a jamais reçu un inhibiteur du PD-L1 (soit le pembrolizumab, le nivolumab ou l'atézolizumab selon l'expression du PD-L1) ou la chimiothérapie s'il a déjà reçu un inhibiteur du PD-L1 (docétaxel ou pémétréxed).</p>	<p>Le CEEP note que l'essai ne comprend aucun comparateur et se penche sur les options thérapeutiques offertes actuellement aux patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène <i>RET</i>. Bien qu'il existe des options thérapeutiques pour ces patients, aucun traitement ciblé n'est offert aux patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène <i>RET</i>. Le traitement par le selpercatinib cible le gène <i>RET</i>. Les résultats des options thérapeutiques existantes semblent moins bons chez la population atteinte d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène <i>RET</i> que chez celle atteinte d'un CPNPC qui n'est porteur d'aucune fusion de ce gène.</p>
Amorce du traitement	
<p>Les patients qui reçoivent actuellement un traitement à action générale et qui ne connaissent aucune progression de la maladie devraient-ils être admissibles à un passage au selpercatinib pour une durée limitée?</p>	<p>Le CEEP est d'accord avec les cliniciens experts; les patients ne devraient pas passer au selpercatinib si la maladie ne progresse pas pendant le traitement en cours. Les patients peuvent arrêter le traitement s'ils connaissent une progression de la maladie, présentent des effets indésirables intolérables ou veulent cesser le traitement pour une autre raison (p. ex., ne peuvent pas ou ne veulent pas poursuivre un traitement par voie intraveineuse).</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>L'essai comprend plusieurs ensembles d'analyses, y compris de patients ayant déjà reçu au moins une chimiothérapie à base de platine et de patients ayant déjà reçu au moins un traitement à action générale autre que la chimiothérapie à base de platine. Devrait-on exiger des patients admissibles qu'ils aient reçu une certaine classe de traitement à action générale avant de recevoir le selpercatinib?</p> <p>Devrait-il y avoir une limite quant au nombre de traitements antérieurs qu'un patient peut avoir reçus avant le traitement par le selpercatinib?</p>	<p>Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel on ne devrait pas exiger des patients qu'ils aient reçu une certaine classe de traitement à action générale avant d'être admissibles à recevoir le selpercatinib, de même qu'il ne devrait pas y avoir une limite quant au nombre de traitements antérieurs qu'un patient peut avoir reçus avant celui par le selpercatinib.</p>
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
<p>Dans l'essai, les patients présentant une progression démontrée de la maladie peuvent continuer de recevoir le selpercatinib si on estime que le traitement peut encore leur procurer un bénéfice. Le CEEP peut-il préciser les critères d'arrêt du traitement par le selpercatinib?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts s'accordent sur les critères d'arrêt suivants concernant le selpercatinib :</p> <ul style="list-style-type: none"> • présence d'effets indésirables inacceptables ou dangereux qui ne peuvent être pris en charge par des réductions de doses appropriées ou des médicaments d'appoint; • préférence du patient; • progression symptomatique de la maladie, sauf dans le cas d'une oligoprogression se prêtant à une intervention locale (chirurgicale ou par radiothérapie) pour parvenir à une maîtrise de la maladie ou d'une progression de l'atteinte du SNC se prêtant à un traitement qui cible le cerveau comme la radiothérapie.
Prescription	
<p>La dose recommandée doit être administrée environ toutes les 12 heures et est calculée en fonction du poids corporel :</p> <ul style="list-style-type: none"> • moins de 50 kg = 120 mg par voie orale deux fois par jour; • 50 kg ou plus = 160 mg par voie orale deux fois par jour. <p>Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C selon la classification de Child-Pugh) devraient recevoir une dose réduite de 80 mg par voie orale deux fois par jour.</p>	<p>Le CEEP reconnaît la posologie recommandée selon la monographie du produit de Santé Canada et est d'accord avec son application.</p>
Généralisabilité	
<p>Dans l'essai, tous les patients de la population n'ayant jamais reçu de traitement ont un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. Seulement 2 % des patients ayant déjà été traités ont un indice fonctionnel ECOG de 2. Tous les patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2 peuvent-ils être jugés admissibles, qu'ils aient déjà ou non reçu un traitement?</p> <p>Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG supérieur à 2 pourraient-ils être admissibles?</p>	<p>Les patients recrutés dans l'essai LIBRETTO-001 ont un indice fonctionnel ECOG de 0, de 1 ou de 2. Le CEEP reconnaît que les cliniciens peuvent, à leur discrétion, envisager d'utiliser le selpercatinib chez les patients qui présentent un indice fonctionnel ECOG plus élevé, qu'ils aient déjà ou non reçu un traitement anticancéreux.</p>
Algorithme de financement	
<p>Ce médicament pourrait changer le rang qu'occupent les médicaments remboursés dans les traitements ultérieurs.</p>	<p>Le CEEP prend acte de l'énoncé des régimes d'assurance médicaments. Il indique qu'à l'heure actuelle, aucun traitement ciblé n'est offert aux patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène <i>RET</i> et que le traitement par le selpercatinib cible ce gène.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Prestation de soins	
Le test de dépistage de la fusion du gène <i>RET</i> doit être en place pour déterminer l'admissibilité des patients.	Le CEEP s'est penché sur l'accès au dépistage de la fusion du gène <i>RET</i> au Canada et est d'accord avec l'énoncé des régimes d'assurance médicaments.
Aspects systémique et économique	
<p>Les régimes d'assurance médicaments publics soulèvent des préoccupations concernant les recommandations émises à partir des données préliminaires de l'essai clinique de phase I/II alors que des essais de confirmation de phase III sont en cours et que les résultats ne sont attendus qu'au cours des prochaines années. Les voici :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les estimations préliminaires de l'effet provenant des essais de phase II ne constituent peut-être pas une évaluation exacte de l'efficacité clinique du médicament faisant l'objet de l'examen; • l'évaluation pharmacoéconomique incorpore des données qui comprennent des extrapolations (p. ex., SG, qualité de vie), qui contribuent à une incertitude considérable des résultats des analyses. Par conséquent, l'évaluation peut surestimer l'optimisation des ressources du médicament à l'étude. Il serait également avantageux d'effectuer une réévaluation si les données des essais de phase III devaient montrer des résultats différents de ceux issus des données de l'essai de phase I/II; • les régimes d'assurance médicaments publics ont une capacité limitée de contraindre le promoteur à déposer les données de phase III en attente aux fins d'examen par l'ACMTS pour valider les hypothèses utilisées dans le modèle économique. 	Le CEEP prend acte des préoccupations soulevées par les régimes d'assurance médicaments publics concernant les données de phase I/II concernant le selpercatinib et serait ravi de pouvoir examiner les données de phase III par l'intermédiaire d'une réévaluation en bonne et due forme une fois que les résultats de ces essais cliniques seront disponibles.
Les questions soulevées ci-dessus pourraient se traduire par un remboursement du selpercatinib par les régimes d'assurance médicaments publics à un prix qui n'est pas rentable. Cela entraîne des préoccupations concernant la capacité de rembourser des médicaments comme le selpercatinib tout en veillant à ce que les listes de médicaments anticancéreux soient gérées d'une manière durable.	

CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD-1 = protéine 1 de mort cellulaire programmée; PD-L1 = ligand de la protéine 1 de mort cellulaire programmée; *RET* = réarrangement en cours de transfection; SNC = système nerveux central

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Un seul essai de phase I/II multicentrique, multicohorte et mené en mode ouvert en cours satisfait aux critères de la revue systématique de l'ACMTS. L'essai LIBRETTO-001 évalue l'innocuité et l'efficacité du selpercatinib chez des patients présentant des tumeurs solides avancées, dont celles porteuses d'une fusion du gène *RET* (p. ex., CPNPC, cancer de la thyroïde, du pancréas et colorectal), le cancer médullaire de la thyroïde porteur d'une mutation du gène *RET* et d'autres tumeurs porteuses d'une activation du gène *RET* (p. ex., mutations dans d'autres types de tumeurs ou autres signes d'une activation du gène *RET*). Les patients recrutés sont âgés de 12 ans ou plus (selon le centre et le pays).

L'essai a commencé en mai 2017 et compte plus de 84 centres participants, dont certains au Canada. Trois analyses intermédiaires ont été prévues pour appuyer les présentations réglementaires dans les différents pays. Cette revue présente les données intermédiaires obtenues à la deuxième (16 décembre 2019) et à la troisième (30 mars 2020) date limite de collecte des données. Les données obtenues lors de la première analyse intermédiaire ont été mises à jour lors de la deuxième analyse intermédiaire et constituent le fondement de la demande transmise à Santé Canada.

Cet essai comprend une phase d'augmentation de la dose (phase I) et une phase d'expansion de la cohorte (phase II). La phase I a d'abord été menée en suivant un schéma de 3 + 3 (cohortes de trois patients assignés à des doses croissantes jusqu'à ce qu'au moins un effet toxique limitant la dose soit constaté), mais a été mise à jour plus tard pour suivre un schéma de doses croissantes Fibonacci après que la troisième augmentation de dose a été appliquée chez les patients par hausses d'environ 67 %, 50 % et 33 %. L'objectif principal de la phase I est d'évaluer la dose maximale tolérable ou recommandée en vue de la phase II et les effets toxiques limitant la dose. L'objectif secondaire est d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité du selpercatinib, de caractériser ses propriétés pharmacocinétiques et d'évaluer son activité antitumorale.

La phase II, qui est en cours, comprend cinq cohortes de patients présentant une tumeur porteuse d'une modification du gène *RET* confirmée. La cohorte 1 comprend des patients atteints d'une tumeur solide porteuse d'une fusion du gène *RET* chez qui la maladie a progressé au cours d'un traitement de référence de première intention ou qui présentent une intolérance à au moins un des traitements de référence de première intention. La cohorte 2 est composée de patients atteints d'une tumeur solide porteuse d'une fusion du gène *RET* qui n'a jamais été traitée. La phase II vise principalement à évaluer l'activité antitumorale du selpercatinib chez les patients recrutés dans les cinq cohortes. Pour ce faire, le TRO est mesuré par un comité d'examen indépendant en radiologie (CEIR) ou le chercheur à l'aide des critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides version 1.1 (RECIST v1.1) ou de l'évaluation de la réponse en neurooncologie, selon le type de tumeur. Les autres critères d'évaluation de la phase II sont des objectifs secondaires et comprennent la meilleure réduction de la taille de la tumeur par rapport au début de l'essai, la durée de la réponse (DR), le TRO associé au SNC, la DR associée au SNC, le délai de toute réponse et de la meilleure réponse, le taux de bénéfice clinique, la SSP, la SG, l'innocuité et la tolérabilité du selpercatinib et la caractérisation des propriétés pharmacocinétiques. La QVLS est évaluée en tant que résultat exploratoire.

Le présent examen de l'ACMTS se limite aux résultats observés chez les patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* confirmée et répartis dans les cohortes 1 et 2 de la phase II de l'essai LIBRETTO-001. Ces patients sont répartis de nouveau en trois sous-groupes d'ensembles de données en fonction des distinctions d'importance clinique constatées au cours de l'essai. Ces sous-groupes sont : l'ensemble de l'analyse primaire ([EAP] : comprend les premiers patients recrutés de façon consécutive ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de platine; n = 105), l'ensemble de l'analyse intégrée ([EAI] : comprend les patients traités par une chimiothérapie à base de platine; n = 184 pour la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019 et n = 218 pour la date limite de collecte des données du 30 mars 2020) et les ensembles des analyses supplémentaires ([EAS] : EAS 1 qui comprend les patients n'ayant jamais été traités [n = 39 pour la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019 et n = 48 pour la date limite de collecte des données du 30 mars 2020]; EAS 2 qui comprend les patients qui ont reçu d'autres traitements à action générale qui ne sont pas à base de platine [n = 16 pour la date limite du 16 décembre 2019 et n = 18 pour la date limite du 30 mars 2020]; EAS 3 qui comprend les patients chez qui la maladie n'est pas mesurable selon les critères RECIST v1.1 [n = 14 pour la date limite du 16 décembre 2019 et n = 18 pour la date limite du 30 mars 2020]). Ces ensembles de données ont été présentés à l'appui des demandes d'autorisation de commercialisation présentées à Santé Canada, à la FDA et à l'EMA.

Efficacité

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité de l'essai LIBRETTO-001 comprennent les résultats obtenus à la deuxième analyse intermédiaire (16 décembre 2019) et à la troisième analyse intermédiaire (30 mars 2020).

Survie globale

EAP et EAI (CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* ayant déjà été traité par une chimiothérapie à base de platine)

À la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019, la SG médiane est impossible à estimer dans l'EAP et le suivi médian est de 16,72 mois. Dans la population de l'EAI, la SG médiane est impossible à estimer et le suivi médian est de 12,62 mois.

À la date limite de collecte des données du 30 mars 2020, la SG médiane est impossible à estimer dans l'EAP et le suivi médian est de 19,94 mois. Dans la population de l'EAI, la SG médiane est impossible à estimer et le suivi médian est de 14,26 mois.

Le promoteur a effectué une analyse de suivi chez la population de l'EAI à une nouvelle date limite de collecte des données (15 juin 2021). La SG médiane est impossible à estimer à cette nouvelle date limite et le suivi médian de la survie est de 26,4 mois.

CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* n'ayant jamais été traité (EAS 1)

À la date limite du 16 décembre 2019, la SG médiane est impossible à estimer et le suivi médian est de 9,86 mois.

À la date limite du 30 mars 2020, la SG médiane est impossible à estimer et le suivi médian est de 12,58 mois.

Le promoteur a effectué une analyse de suivi chez la population de patients n'ayant jamais été traités à une nouvelle date limite de collecte des données (15 juin 2021). La SG médiane est impossible à estimer à cette nouvelle date limite et le suivi médian de la SG est de 25,2 mois.

CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* ayant déjà été traité par un traitement à action générale autre qu'une chimiothérapie à base de platine (EAS 2) et CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* qui n'est pas mesurable (EAS 3)

À la date limite du 16 décembre 2019, on ne rapporte aucune SG médiane ni aucun suivi médian dans les deux groupes.

À la date limite du 30 mars 2020, la SG médiane est de 28,88 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 11,0 à impossible à estimer) et le suivi médian est de 17,05 mois pour l'EAS 2; la SG médiane est impossible à estimer pour l'EAS 3 et le suivi médian est de 10,48 mois.

Qualité de vie liée à la santé

La QVLS est évaluée en tant que critère d'évaluation exploratoire dans l'ensemble de la population atteinte d'un CPNPC (n = 253) à l'aide de l'outil propre à la maladie du questionnaire sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30). Les scores sont recueillis au début de l'essai (cycle 1, jour 1), toutes les 8 semaines (jusqu'au cycle 13), puis toutes les 12 semaines après le cycle 13 (jusqu'à la fin du traitement). Une variation des scores d'au moins 10 points par rapport au début de l'essai dans les différents domaines est jugée d'importance clinique.

Il n'y a aucune donnée issue du questionnaire EORTC QLQ-C30 pour la date limite de collecte des données du 30 mars 2020.

À la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019, trois sous-groupes sont créés, soit un groupe de patients n'ayant jamais été traités (n = 39), un groupe ayant reçu un traitement antérieur (n = 64) et un groupe ayant reçu au moins deux traitements antérieurs (n = 136). Les scores faibles obtenus aux sous-échelles du fonctionnement sont comparés aux seuils définis suivants : 83 (fonctionnement physique), 71 (fonctionnement émotionnel), 58 (fonctionnement dans l'exercice des rôles, fonctionnement social) ou 75 (fonctionnement cognitif) et sont considérés comme étant un problème d'importance clinique pour les patients. Les scores élevés obtenus aux sous-échelles des symptômes sont comparés aux seuils suivants : 8 (nausée et vomissement), 39 (fatigue), 25 (douleur), 17 (diarrhée, dyspnée et difficultés financières) ou supérieur à 50 (perte d'appétit, insomnie et constipation) et sont considérés comme étant des problèmes d'importance clinique.

Le score moyen à l'échelle de l'état de santé général et de la qualité de vie au début de l'essai pour l'ensemble de la population (tous les patients atteints d'un CPNPC, n = 253) est de 61,5. Ce score est de 60,2 pour le groupe de patients n'ayant jamais été traités, de 65,2 pour celui ayant reçu un traitement antérieur et de 60,4 pour celui ayant reçu au moins deux traitements antérieurs.

Le score de départ du fonctionnement physique pour l'ensemble de la population (tous les patients atteints d'un CPNPC, n = 253) est de 75,9. Ce score est de 72,6 pour le groupe de patients n'ayant jamais été traités, de 79,8 pour celui ayant reçu un traitement antérieur et de 76,1 pour celui ayant reçu au moins deux traitements antérieurs. Ces scores sont inférieurs au seuil de 83, et on considère donc qu'il s'agit d'un problème d'importance clinique au début de l'essai. On constate des améliorations (augmentation égale ou

supérieure à 10 points) du fonctionnement physique au cycle 3 dans les trois groupes (aucun traitement antérieur = 43,5 %; un traitement antérieur = 28,1 %; au moins deux traitements antérieurs = 29,8 %).

Les scores de départ de la dyspnée dépassent le seuil d'importance clinique de 17 points pour l'ensemble de la population (tous les patients atteints d'un CPNPC, n = 253) et dans chaque sous-groupe (tous = 31,3; aucun traitement antérieur = 28,4; un traitement antérieur = 23,1; au moins deux traitements antérieurs = 37,7, écart type [ÉT] = 28,3), et on considère donc qu'il s'agit d'un problème d'importance clinique. La proportion de patients qui ont connu une variation du score de la dyspnée par cycle du traitement à l'étude depuis le début de l'essai est plus élevée chez les patients qui ont rapporté une amélioration des symptômes que chez ceux qui ont rapporté une aggravation des symptômes pour les cycles 3 à 13.

Les scores de départ de la fatigue et de l'insomnie n'atteignent pas le seuil d'importance clinique dans l'ensemble de la population (tous les patients atteints d'un CPNPC, n = 253), et on ne considère donc pas qu'il s'agit de problèmes d'importance clinique. Le seuil est dépassé dans le groupe de patients n'ayant jamais été traités (moyenne de départ de 41,6) et dans celui ayant reçu au moins deux traitements antérieurs (fatigue moyenne de départ = 41,8), on considère donc qu'il s'agit d'un problème d'importance clinique. Le seuil n'est pas atteint dans le groupe ayant reçu un traitement antérieur, on considère donc qu'il ne s'agit pas d'un problème d'importance clinique. Un nombre plus élevé de patients ont connu une amélioration des scores de l'insomnie par cycle depuis le début de l'essai comparativement à ceux qui ont rapporté une dégradation des résultats pour les cycles 3 à 13. Toutefois, en raison du nombre décroissant de patients qui remplissent les questionnaires du début de l'essai au cycle 13, ces résultats sont incertains. Les données relatives à la variation des scores de la fatigue par cycle depuis le début de l'essai ne sont pas disponibles.

Les scores de départ de la douleur atteignent le seuil de 25 points dans l'ensemble de la population (moyenne de 29,4) et dans tous les sous-groupes, la douleur est donc considérée comme étant d'importance clinique. Tous les sous-groupes ayant reçu au moins un traitement antérieur dépassent le seuil d'importance clinique de 8 points pour la nausée et le vomissement. Les données relatives à la variation des scores de la douleur par cycle depuis le début de l'essai ne sont pas disponibles.

Survie sans progression

EAP et EAI (CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* ayant déjà été traité par une chimiothérapie à base de platine)

À la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019, la SSP médiane évaluée par le CEIR dans l'EAP est de 16,53 mois (IC à 95 % de 13,7 à impossible à estimer). Dans la population de l'EAI, la SSP médiane est de 19,32 mois (IC à 95 % de 13,9 à impossible à estimer).

À la date limite de collecte des données du 30 mars 2020, la SSP médiane évaluée par le CEIR dans l'EAP est de 19,3 mois (IC à 95 % de 13,9 à impossible à estimer). Dans la population de l'EAI, la SSP médiane est de 19,3 mois (IC à 95 % de 16,5 à impossible à estimer).

Le promoteur a effectué une analyse de suivi à une nouvelle date limite de collecte des données (15 juin 2021). La SSP médiane estimée dans la population de l'EAI est de 24,94 mois (IC à 95 % de 19,3 à impossible à estimer).

CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* jamais traité

À la date limite du 16 décembre 2019, la SSP médiane évaluée par le CEIR est impossible à estimer et le suivi médian est estimé à 9,17 mois.

À la date limite du 30 mars 2020, la SSP médiane évaluée par le CEIR est impossible à estimer et le suivi médian est estimé à 10,84 mois.

Le promoteur a effectué une analyse de suivi à une nouvelle date limite de collecte des données (15 juin 2021). La SSP médiane estimée chez la population n'ayant jamais été traitée est de 21,95 mois (IC à 95 % de 13,8 à impossible à estimer).

CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* ayant déjà été traité par un traitement à action générale autre qu'une chimiothérapie à base de platine (EAS 2) et CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* qui n'est pas mesurable (EAS 3)

À la date limite du 16 décembre 2019, on ne mentionne aucune donnée relative à la SSP médiane dans les deux groupes.

À la date limite du 30 mars 2020, la SSP médiane évaluée par le CEIR est impossible à estimer dans les deux groupes.

*Taux de réponse objective***EAP et EAI (CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* ayant déjà été traité par une chimiothérapie à base de platine)**

À la date limite du 16 décembre 2019, le TRO estimé par le CEIR est de 64 % (IC à 95 % de 53,9 à 73,0) dans la population de l'EAP et de 57 % (soit 104 des 184 patients; IC à 95 % de 49,0 à 63,8) dans la population de l'EAI.

À la date limite du 30 mars 2020, Le TRO estimé par le CEIR est de 63,8 % (IC à 95 % de 53,9 à 73,0) dans la population de l'EAP et de 56,9 % (IC à 95 % de 50,0 à 63,6) dans la population de l'EAI.

Le promoteur a effectué une analyse de suivi à une nouvelle date limite de collecte des données (15 juin 2021). Le TRO estimé dans la population de l'EAI est de 61,1 % (IC à 95 % de 54,7 à 67,2), ce qui concorde avec les résultats de l'analyse antérieure.

CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* n'ayant jamais été traité (EAS 1)

À la date limite du 16 décembre 2019, le TRO estimé par le CEIR chez cette population de patients est de 84,6 % (IC à 95 % de 69,5 à 94,1).

À la date limite du 30 mars 2020, le TRO estimé par le CEIR est de 85,4 % (IC à 95 % de 72,2 à 93,9).

Le promoteur a effectué une analyse de suivi à une nouvelle date limite de collecte des données (15 juin 2021). Le TRO estimé dans la population n'ayant jamais été traitée est de 84,1 % (IC à 95 % de 73,3 à 91,8) ce qui concorde avec les résultats de l'analyse antérieure.

CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* ayant déjà été traité par un traitement à action générale autre qu'une chimiothérapie à base de platine (EAS 2) et CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* qui n'est pas mesurable (EAS 3)

Le TRO obtenu par l'évaluation du CEIR pour l'EAS 2 est de 43,8 % (7 des 16 patients; IC à 95 % de 19,8 à 70,1) à la date limite du 16 décembre 2019 et de 44,4 % (soit 8 des 18 patients; IC à 95 % de 21,5 à 69,2) à la date limite du 30 mars 2020.

Le TRO obtenu par l'évaluation du CEIR pour l'EAS 3 est de 28,6 % (IC à 95 % de 8,4 à 58,1) à la date limite du 16 décembre 2019 et de 33,3 % (IC à 95 % de 13,3 à 59,0) à la date limite du 30 mars 2020.

Analyse par sous-groupes

Métastases au SNC au début de l'essai

À la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019, le CEIR a dépisté 22 patients présentant une atteinte du SNC mesurable sur les 80 patients présentant des métastases au SNC au début de l'essai. Le TRO des métastases au SNC chez ces 22 patients est de 82 % (soit 18 des 22 patients; IC à 95 % de 59,7 à 94,8). Le TRO des métastases au SNC chez les 80 patients (atteinte du SNC mesurable et non mesurable) est de 48 % (soit 38 des 80 patients; IC à 95 % de 36,2 à 59,0).

À la date limite de collecte des données du 30 mars 2020, 23 des 96 patients présentent une atteinte du SNC mesurable au début de l'essai, et le TRO des métastases au SNC est de 87 % (IC à 95 % de 66,5 à 97,2). Chez les 96 patients présentant une atteinte du SNC au début de l'essai (mesurable et non mesurable), le TRO des métastases au SNC est de 46,9 % (IC à 95 % de 36,6 à 57,3).

Indice fonctionnel, nombre de traitements antérieurs, traitement anti-PD-1/PD-L1 antérieur et traitement antérieur par un inhibiteur multikinase

À la date limite du 16 décembre 2019, les TRO dans les sous-groupes ci-dessous sont les suivants :

- indice fonctionnel ECOG – ECOG 0 : TRO de 74,2 % (IC à 95 % de 55,4 à 88,1); ECOG 1 et 2 : TRO de 59,5 % (IC à 95 % de 7,4 à 70,7);
- nombre de traitements antérieurs – 1 ou 2 : TRO de 58,7 % (IC à 95 % de 43,2 à 73,0); 3 ou plus : TRO de 67,8 % (IC à 95 % de 54,4 à 79,4);
- traitement anti-PD-1/PD-L1 antérieur – oui : TRO de 65,5 % (IC à 95 % de 51,9 à 77,5); non : TRO de 61,7 % (IC à 95 % de 46,4 à 75,5);
- traitement antérieur par un inhibiteur multikinase – oui : TRO de 64,0 % (IC à 95 % de 49,2 à 77,1); non : TRO de 63,6 % (IC à 95 % de 49,6 à 76,2);
- aucune analyse de données par sous-groupes n'est disponible en ce qui concerne le TRO pour la date limite de collecte des données du 30 mars 2020.

Durée de la réponse

EAP et EAI (CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* ayant déjà été traité par une chimiothérapie à base de platine)

À la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019, la DR médiane estimée par le CEIR est de 17,5 mois (IC à 95 % de 12,0 à impossible à estimer) et le suivi médian de la

DR est de 12,1 mois dans la population de l'EAP. Dans la population de l'EAI, la DR médiane estimée par le CEIR est de 17,5 mois (IC à 95 % de 12,1 à impossible à estimer) et le suivi médian de la DR est estimé à 9,2 mois.

À la date limite de collecte des données du 30 mars 2020, la DR médiane estimée par le CEIR est de 17,51 mois (IC à 95 % de 12,1 à impossible à estimer) aussi bien dans la population de l'EAP que dans celle de l'EAI.

Le promoteur a effectué une analyse de suivi à une nouvelle date limite de collecte des données (15 juin 2021). La DR médiane dans la population de l'EAI est de 28,6 mois (IC à 95 % de 20,4 à impossible à estimer).

CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* n'ayant jamais été traité

À la date limite du 16 décembre 2019, la DR a été évaluée par le CEIR chez 33 patients de cette cohorte. La DR médiane est impossible à estimer.

À la date limite du 30 mars 2020, 65 % des patients continuent de répondre au traitement à 12 mois, selon l'évaluation du CEIR.

Le promoteur a effectué une analyse de suivi à une nouvelle date limite de collecte des données (15 juin 2021). La DR médiane estimée chez cette population de patients est de 20,2 mois (IC à 95 % de 13,0 à impossible à estimer).

CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* ayant déjà été traité par un traitement à action générale autre qu'une chimiothérapie à base de platine (EAS 2) et CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* qui n'est pas mesurable (EAS 3)

À la date limite du 16 décembre 2019, la DR médiane est de 12,02 mois (IC à 95 % impossible à estimer) dans la population de l'EAS 2 et est impossible à estimer dans la population de l'EAS 3.

À la date limite du 30 mars 2020, la DR est impossible à estimer dans les deux groupes.

Innocuité

À la date limite de collecte des données du 16 décembre 2019, les événements indésirables (EI) survenus le plus souvent chez la population de patients atteints d'un CPNPC de l'essai LIBRETTO-001 sont la sécheresse buccale, la diarrhée, l'hypertension, l'augmentation du taux de sérum glutamo-oxaloacétique transaminase (SGOT), l'augmentation du taux de sérum glutamopyruvique transaminase (SGPT), la fatigue, la constipation, l'œdème périphérique, la céphalée et la nausée. Les événements graves survenus chez la population atteinte d'un CPNPC sont souvent associés à la pneumonie, à l'augmentation du taux de SGPT, à l'augmentation du taux de SGOT, à la douleur abdominale, à l'épanchement pleural, à l'hypersensibilité au médicament, à la diarrhée et à l'insuffisance rénale aiguë.

À la date limite du 16 décembre 2019, les EI menant à un abandon ou à une interruption du traitement et à des réductions de doses chez la population atteinte d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* sont comparables à ceux constatés dans l'ensemble de la population. Les EI souvent associés aux abandons du traitement chez la population atteinte d'un CPNPC sont l'augmentation du taux de SGPT, la sepsie, l'augmentation du taux de SGOT, l'hypersensibilité au médicament, la fatigue et la thrombocytopenie. L'augmentation du taux de SGPT et

l'augmentation du taux de SGOT sont souvent associées à des réductions de doses et à des interruptions de traitement.

À la date limite du 16 décembre 2019, le traitement a pris fin en raison du décès chez 6 patients et 38 patients ne font plus partie de l'essai en raison du décès. À la date limite de collecte des données du 30 mars 2020, chez la population atteinte d'un CPNPC, le traitement a pris fin en raison du décès chez 6 patients (1,7 %) et 55 patients (15,9 %) ne font plus partie de l'essai en raison du décès. Au total, 36 patients (10,4 %) sont décédés d'une progression de la maladie, 13 patients (3,9 %) sont décédés des suites d'un EI et 6 patients (1,7 %) sont décédés d'autres causes. Dans la population des patients atteints d'un CPNPC, on signale le décès d'un patient (0,3 %) survenu plus de 28 jours après la dernière dose de selpercatinib. Dans l'ensemble de la population visée par l'analyse de l'innocuité, le traitement a pris fin en raison du décès chez 11 patients (1,5 %) et 103 patients (13,8 %) ne font plus partie de l'essai en raison du décès.

Les effets néfastes notables rapportés dans l'ensemble du CPNPC sont comparables à ceux de l'ensemble de la population visée par l'analyse de l'innocuité aux dates limites de collecte des données du 30 mars 2020 et du 16 décembre 2019. Les EI survenus le plus souvent sont l'augmentation du taux de SGPT (32,8 %), l'augmentation du taux de SGOT (31 %), l'hypertension (31,9 %), l'hypersensibilité au médicament (2,4 %) et l'allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) constaté à l'électrocardiogramme (16,7 %). Tous les effets néfastes notables relevés dans l'essai LIBRETTO-001 sont indiqués de façon appropriée dans la section intitulée Mises en garde et précautions de la monographie canadienne du produit. Ces effets néfastes sont jugés maîtrisables par les cliniciens experts.

Évaluation critique

Le devis ouvert et non comparatif de l'essai LIBRETTO-001, qui ne prévoit aucune analyse statistique, constitue la principale limite. Dans son plan d'analyse statistique, le promoteur n'a indiqué aucun énoncé d'hypothèses relatif à la signification statistique du critère d'évaluation principal, y compris des analyses secondaires et des analyses par sous-groupes effectuées. Ce devis augmente le risque de biais dans l'estimation des effets thérapeutiques en raison du risque de confusion lié à la variation de l'état de santé et à d'autres facteurs de pronostic inconnus qui pourraient influencer de façon subjective les critères d'évaluation évalués (c.-à-d. réponse, QVLS et EI). Le risque de biais a été réduit en utilisant l'évaluation par un CEIR des principaux critères d'évaluation de l'essai comme le TRO et la DR.

Néanmoins, l'absence de données comparatives directes signifie qu'il subsiste une incertitude concernant l'ampleur des effets obtenus pour ce qui est des critères d'évaluation de l'efficacité. Bien que les cliniciens experts consultés soulignent que le profil d'innocuité du selpercatinib est favorable par rapport aux autres traitements de référence offerts au Canada, l'ACMTS indique qu'en l'absence d'un groupe de comparaison, les résultats issus de l'analyse de l'innocuité sont incertains, car la présence d'un seul groupe de traitement ne permet pas de différencier les symptômes du CPNPC sous-jacent des EI liés au traitement. Le promoteur a accepté de fournir des résultats provenant de [REDACTED] pour confirmer le bénéfice clinique du selpercatinib chez les patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* ayant déjà été traité conformément à l'avis de conformité avec conditions émis par Santé Canada. Le promoteur avait indiqué dans sa réponse que [REDACTED]

[REDACTED] Au cours de cet examen de l'ACMTS, le promoteur a soumis des données supplémentaires correspondant à une nouvelle

date limite de collecte des données, soit le 15 juin 2021. Malgré les résultats obtenus de la mise à jour des analyses effectuée le 15 juin 2021, il subsiste une incertitude à savoir si les critères d'évaluation étudiés sont durables à long terme chez cette population de patients.

Le critère d'évaluation principal de la phase II de l'essai LIBRETTO-001 est le TRO mesuré selon les critères RECIST v1.1. La FDA considère que le TRO, employé seul à titre de mesure de substitution pour évaluer la réponse au traitement chez les patients atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique, peut ne pas être en bonne corrélation avec la survie, à moins que l'ampleur de l'effet du TRO soit grande et que les réponses soient durables. Le promoteur a émis l'hypothèse d'un TRO réel d'au moins 50 % dans l'analyse primaire relative à l'efficacité – excluant une limite inférieure du TRO de 30 % –, qui est jugé d'importance clinique et qui concorde avec les estimations des taux de réponse constatés avec les traitements ciblés approuvés pour les populations de patients définies du point de vue moléculaire chez qui les traitements antérieurs ont échoué (p. ex., osimertinib, crizotinib, alectinib et autres). Les TRO obtenus par le CEIR dans les sous-groupes EAP, EAI et EAS 1 sont supérieurs la limite inférieure de 30 % que le promoteur suppose dans le calcul de la taille de l'échantillon pour les patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* chez qui la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Bien que l'équipe d'examen de la FDA indique que l'ampleur du TRO et de la DR chez les patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* de l'essai LIBRETTO-001 soit importante et jugée suffisante pour établir le bénéfice clinique, les commentaires des examinateurs de Santé Canada soulignent [REDACTED]

[REDACTED] En outre, le rapport des examinateurs de Santé Canada met en évidence que [REDACTED]

[REDACTED] Le promoteur a accepté de fournir des résultats provenant de [REDACTED] pour confirmer le bénéfice clinique du selpercatinib chez les patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* ayant déjà été traité conformément à l'avis de conformité avec conditions émis par Santé Canada. Il a également indiqué que [REDACTED]

[REDACTED] Dans l'essai LIBRETTO-001, les radiographies sont effectuées par un laboratoire autorisé et évaluées par un CEIR, réduisant ainsi le risque de biais. Les résultats provenant du CEIR et des évaluations du chercheur ne diffèrent pas beaucoup, ce qui augmente la validité des critères d'évaluation liés au TRO.

Les analyses des critères d'évaluation reposant sur le délai avant un évènement, particulièrement les résultats relatifs à la SG et à la SSP, sont considérées comme étant de nature exploratoire par [REDACTED] la FDA et l'ACMTS en raison de l'absence d'un groupe témoin. Dans son rapport, Santé Canada souligne que, [REDACTED]

[REDACTED] Étant donné que les données sont incomplètes concernant les populations de l'EAP, de l'EAI et de l'EAS 1 aux dates limites de collecte des données du 30 mars 2020 et du 16 décembre 2019, l'ACMTS juge que les résultats sont exploratoires. Plus tard au cours du présent examen, le promoteur a soumis à l'ACMTS des données supplémentaires correspondant à une nouvelle date limite de collecte des données, soit le 15 juin 2021. Bien qu'elles fassent état d'une SSP médiane de 24,94 mois (IC à 95 % de 9,3 à impossible à estimer) chez la population de l'EAI et d'une SSP de 21,95 mois (IC à 95 % de 13,8 à impossible à estimer) chez la population de l'EAS 1, ces données ne suffisent pas à tirer des conclusions concrètes sur la SSP chez cette population en raison du devis à un seul groupe d'intervention de l'essai LIBRETTO-001 et du caractère incomplet des données. La SG médiane est impossible à estimer chez les populations de l'EAI et de l'EAS 1 à la date limite

de collecte des données du 15 juin 2021. Par conséquent, il subsiste une incertitude à savoir si l'ampleur observée du bénéfice lié à la réponse tumorale avec le selpercatinib se traduirait en amélioration de la SG chez les patients de ces deux groupes.

Les ensembles d'analyses – EAP, EAI et les trois EAS – ne sont pas prédéfinis dans le plan d'analyse statistique initial. Ils ont été créés à la suite d'une consultation auprès de la FDA et de l'EMA. L'une des préoccupations majeures est donc qu'il s'agit d'analyses à postériori et qu'elles pourraient être susceptibles d'introduire un biais.

Les examinateurs de l'ACMTS sont d'accord avec [REDACTÉ] il est peu probable qu'elles introduisent un biais, car les chercheurs ne sont au courant des résultats qu'une fois les révisions effectuées.

Les trois analyses intermédiaires prévues ont été prédéterminées. Toutefois, elles n'ont été réalisées que sur des données observées, aucune mise à l'épreuve d'hypothèses en bonne et due forme n'a été effectuée et seules des données statistiques descriptives ont été fournies, ce qui complique davantage l'évaluation de l'ampleur de l'effet observé dans les différents groupes étudiés.

La QVLS est évaluée en tant que résultat exploratoire. Ces résultats sont incertains, car le nombre de patients qui remplissent les questionnaires diminue du début de l'essai au cycle 13, entraînant ainsi une proportion grandissante de données manquantes au fil des moments d'évaluation. En l'absence d'un groupe comparateur et étant donné le devis ouvert qui introduit des biais de déclaration, on ne connaît pas l'incidence du selpercatinib sur les résultats rapportés par les patients par rapport à d'autres traitements. Bien que l'ACMTS reconnaisse que la rareté des CPNPC porteurs d'une fusion du gène *RET* peut avoir contribué à la petite taille de l'échantillon des ensembles de données au début de l'essai et influencé le nombre de patients en mesure de remplir les questionnaires plus tard au cours de l'essai, aucune conclusion définitive solide ne peut être tirée des résultats relatifs à la QVLS dans les différentes populations de patients atteints d'un CPNPC.

Les cliniciens experts consultés au cours de cet examen de l'ACMTS sont d'avis que les résultats obtenus concernant les critères d'évaluation étudiés dans l'essai LIBRETTO-001 (TRO, DR, TRO des métastases au SNC et QVLS) sont d'importance clinique pour les patients dans la pratique. L'essai LIBRETTO-001 a recruté des patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 à 2. Les cliniciens experts consultés jugent ces résultats généralisables aux patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 à 3 (mais pas à ceux présentant un indice fonctionnel de 4). Ils considèrent également les résultats obtenus au début de l'essai comme semblables à ceux observés dans la pratique; ainsi, ces résultats sont généralisables aux patients du Canada. Dans l'essai LIBRETTO-001, la mutation de fusion du gène *RET* est dépistée chez le patient au moyen de l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) et du séquençage à haut débit. Les cliniciens experts soulignent que le séquençage à haut débit est disponible dans plusieurs provinces et territoires au Canada pour dépister les mutations conductrices oncogènes au moment du diagnostic initial.

Comparaisons indirectes

Description des études

Deux CTI soumises par le promoteur ont fait l'objet d'une synthèse et d'une analyse critique. Ces deux CTI visent à évaluer l'efficacité clinique du selpercatinib par rapport à d'autres traitements actifs contre le CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* chez des patients ayant

déjà ou non reçu un traitement anticancéreux à action générale. Tous les essais retenus portent sur des patients dont on ignore le statut mutationnel de fusion du gène *RET*, sauf l'essai LIBRETTO-001. Trois critères d'évaluation ont été analysés, soit la SG, la SSP et le TRO.

Efficacité

Les CTI soumises par le promoteur reposent sur une revue systématique visant à repérer des essais pertinents et une métaanalyse en réseau bayésienne permettant d'évaluer l'efficacité clinique du selpercatinib par rapport à d'autres traitements contre le CPNPC. Dans les deux CTI, la présence d'un groupe pseudotémoin était nécessaire en raison de l'absence d'un groupe comparateur dans l'essai portant sur le selpercatinib. Des ajustements à un certain nombre de facteurs de pronostic du CPNPC, comme [REDACTED] ont été apportés pour appairer le groupe comparateur avec celui du selpercatinib.

Dans la CTI des patients qui n'ont jamais été traités, les résultats montrent que le selpercatinib est supérieur aux autres traitements pour ce qui est de la SG [REDACTED] de la SSP [REDACTED] et du TRO [REDACTED]. Le selpercatinib est comparé à des agents chimiothérapeutiques à base de platine et immunothérapeutiques utilisés en monothérapie ou en combinaison.

Dans la CTI des patients ayant déjà reçu au moins un traitement anticancéreux, les résultats laissent entendre que le selpercatinib est supérieur aux autres traitements pour ce qui est de la SG [REDACTED], de la SSP [REDACTED] et du TRO [REDACTED]. Le selpercatinib est comparé à des agents chimiothérapeutiques et immunothérapeutiques, comme le docétaxel, le cabozantinib, l'atézolizumab ou le nivolumab, utilisés en monothérapie ou en combinaison.

Innocuité

Les effets néfastes n'ont pas été évalués dans ces CTI soumises par le promoteur.

Évaluation critique

Ces CTI comportent un certain nombre de limites qui ont des répercussions sur leur validité interne et externe, comme l'impossibilité d'évaluer de façon exhaustive l'hétérogénéité clinique entre les essais retenus et les implications sur les résultats des essais en raison du manque de donnée sur certaines caractéristiques des patients, l'incertitude persistante de l'effet thérapeutique du selpercatinib malgré divers ajustements et la généralisabilité possiblement limitée des résultats des essais aux patients présentant une fusion du gène *RET*. En outre, d'autres critères d'évaluation importants comme la DR, la QVLS et l'innocuité ne sont pas évalués.

Autres données probantes pertinentes

Description des études

Essai LIBRETTO-431 : L'équipe d'examen de l'ACMTS a repéré un essai randomisé ouvert de phase III en cours (essai LIBRETTO-431) qui compare le selpercatinib à un traitement à base de platine (carboplatine ou cisplatine) combiné au pémétréxed avec ou sans pembrolizumab chez des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique porteur d'une fusion du gène *RET* qui n'a jamais été traité. On ne dispose actuellement d'aucun résultat, car cet essai est en cours de recrutement actif de patients. La date de dernière collecte des données pour le critère d'évaluation principal de l'essai (la date

à laquelle le dernier participant à un essai clinique est examiné ou reçoit une intervention pour recueillir les dernières données sur les critères d'évaluation principaux) est prévue pour le 15 janvier 2023 et la date de dernière collecte des données de l'essai (date à laquelle le dernier participant à un essai clinique est examiné ou reçoit une intervention ou un traitement pour recueillir les dernières données sur les critères d'évaluation principaux, les critères d'évaluation secondaires et les événements indésirables) est prévue pour le 18 août 2025.

Essai SIREN : L'équipe d'examen de l'ACMTS a repéré un autre essai qui analyse l'innocuité et l'efficacité du selpercatinib en situation réelle d'utilisation (essai SIREN), où les données sont recueillies rétrospectivement et analysées chez des patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET* qui participent à un programme d'accès au selpercatinib.

Le TRO (défini comme étant une réponse complète ou partielle) est de 68 % (IC à 95 % de 53 à 81), et la SSP médiane est de 15,6 mois (IC à 95 % de 8,8 à 22,4) après un suivi médian de 9,4 mois parmi tous les patients. Chez les patients présentant des métastases au cerveau mesurables qui n'ont jamais été traitées ou qui ont déjà progressé (n = 8), le TRO intracrânien atteint 100 %. En ce qui concerne les événements indésirables, 43 des 50 patients (88 %) ont connu des événements indésirables apparus au traitement (EIAT) tous grades confondus, la vaste majorité d'entre eux étant de grade 1 ou 2. Les EIAT survenus le plus souvent sont la fatigue ou l'asthénie (40 %), l'élévation des taux d'enzymes hépatiques (34 %), l'hypertension (26 %), la sécheresse buccale (26 %) et l'œdème périphérique (20 %). Des EIAT de grade 3 ou plus sont survenus chez 12 patients (24 %), les plus fréquents étant l'élévation des taux d'enzymes hépatiques (10 %), la douleur abdominale (4 %), l'allongement de l'intervalle QTc (4 %), l'hypertension (4 %) et la fatigue ou l'asthénie (4 %).

Les limites suivantes sont soulevées : le devis rétrospectif de l'essai le rend sujet aux biais (p. ex., biais de déclaration et biais non différentiels), la population des patients recrutés peut être différente de celle de l'essai LIBRETTO-001 en raison des différences dans les critères d'admissibilité et d'exclusion appliqués à l'essai (biais de sélection possible). En outre, le TRO, bien que mesuré à l'aide des critères RECIST v1.1, est évalué par un examen sans insu effectué par les médecins praticiens. Un biais de mesure est également possible en raison des différences dans la fréquence et la conduite des évaluations de la maladie dans la pratique clinique par rapport au contexte d'un essai, la période de suivi en situation réelle qui diffère de celle de l'essai et les traitements administrés après la progression de la maladie. La petite taille de l'échantillon de l'essai limite également la généralisabilité des résultats. Bien que l'essai SIREN fournisse des données supplémentaires sur l'efficacité et l'innocuité du selpercatinib en situation réelle d'utilisation, les limites soulevées introduisent une incertitude.

Conclusions

Les données probantes appuyant la demande de remboursement du selpercatinib proviennent d'un essai de phase I/II non randomisé à un seul groupe d'intervention, multicentrique, multicohorte et mené en mode ouvert en cours (LIBRETTO-001). Le TRO observé dans l'essai LIBRETTO-001 semble indiquer une réponse tumorale favorable dans les deux groupes (c.-à-d. les patients n'ayant jamais été traités et les patients ayant déjà reçu au moins un traitement) et qui est cohérente avec les analyses de suivi ultérieures. Les cliniciens experts consultés au cours de cet examen jugent que le TRO et la DR, y compris le TRO associé au SNC, obtenus chez les deux populations de patients sont d'importance clinique. Les critères d'évaluation reposant sur le délai avant un événement, comme la SG, sont impossibles à estimer aux dates limites de collecte des données du 30 mars 2020 et du 16 décembre 2019 chez les populations de l'EAP, de l'EAI et de l'EAS 1, car les données

sont incomplètes. La SSP médiane est impossible à estimer chez la population de patients n'ayant jamais été traités aux dates limites de collecte des données du 30 mars 2020 et du 16 décembre 2019. Si on y ajoute le devis à un seul groupe de cet essai, les données probantes sont jugées insuffisantes pour interpréter les résultats relatifs à la SG et à la SSP. Le promoteur a soumis à l'ACMTS des données supplémentaires correspondant à une nouvelle date limite de collecte des données, soit le 15 juin 2021. Bien que les estimations obtenues à cette nouvelle date limite semblent indiquer une amélioration de la SSP médiane dans la population de l'EAI et de l'EAS 1, la SG médiane est toujours impossible à estimer. L'ACMTS considère que ces résultats ne suffisent pas à tirer des conclusions concrètes concernant l'effet thérapeutique comparatif (SSP et SG) en raison du devis à un seul groupe d'intervention et des données incomplètes. En effet, il subsiste une incertitude à savoir si l'ampleur observée du bénéfice lié à la réponse tumorale avec le selpercatinib se traduirait en amélioration de la SG chez les patients qui n'ont jamais été traités et chez ceux qui ont déjà reçu au moins un traitement. En outre, les limites liées au devis à un seul groupe et sans répartition aléatoire de l'essai LIBRETTO-001 empêchent de tirer des conclusions définitives solides sur les effets du selpercatinib sur la QVLS, bien que les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que les résultats sur ce plan sont d'importance clinique. Des renseignements sur l'innocuité sont rapportés chez tous les patients qui ont reçu une dose unique de selpercatinib dans l'essai LIBRETTO-001, et ce, aux deux dates limites de collecte des données. Le selpercatinib est associé à un allongement de l'intervalle QTc, à une augmentation des taux de SGOT et de SGPT, à une hypertension et à une hypersensibilité au médicament. Ces événements sont indiqués de façon appropriée dans la section intitulée Mises en garde et précautions de la monographie du selpercatinib approuvée au Canada. Néanmoins, ces effets néfastes notables sont considérés par les cliniciens experts comme étant maîtrisables et favorables par rapport aux options thérapeutiques de référence actuelles. Bien que l'essai SIREN fournisse des données supplémentaires sur l'efficacité et l'innocuité du selpercatinib dans le traitement du CPNPC porteur d'une fusion du gène *RET*, il comporte plusieurs limites; par conséquent, on ne peut en tirer des conclusions concrètes pour appuyer les données primaires de l'essai LIBRETTO-001. Les CTI soumises pour déterminer les effets comparatifs du selpercatinib sont associées à des limites qui empêchent de tirer des conclusions sur les résultats. Ainsi, une incertitude demeure concernant l'efficacité et l'innocuité comparatives du selpercatinib.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 3 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle à survie partitionnée
Population cible	En monothérapie dans le traitement de première intention des adultes atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène <i>RET</i> . En monothérapie dans le traitement du CPNPC porteur d'une fusion du gène <i>RET</i> chez l'adulte qui a déjà reçu un traitement à action générale.

Aspect	Description
Traitement	Selpercatinib
Prix indiqué	Selpercatinib, 133 \$ la capsule de 80 mg, par voie orale (7 980 \$ le flacon de 60 capsules) Selpercatinib, 66,50 \$ la capsule de 40 mg, par voie orale (3 990 \$ le flacon de 60 capsules)
Coût du traitement	De 11 172 \$ à 14 896 \$ par cycle de 28 jours, administré à raison de 120 mg ou 160 mg par voie orale deux fois par jour selon que le poids du patient dépasse ou non 50 kg.
Comparateurs	Patients n'ayant jamais été traités : pembrolizumab + pémétréxed + carboplatine/cisplatine (trithérapie); pémétréxed + carboplatine/cisplatine (bithérapie) Patients ayant déjà reçu au moins un traitement : docétaxel, atézolizumab, nivolumab
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ; AV
Horizon temporel	10 ans
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> • Essai de type panier non randomisé à un seul groupe d'intervention (LIBRETTO) – analyse des données limitée aux patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène <i>RET</i> – patients n'ayant jamais été traités (n = 39), patients ayant déjà reçu au moins un traitement (n = 184). • Métaanalyse en réseau d'essais cliniques sur des traitements comparateurs qui ne se limitent pas uniquement aux patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène <i>RET</i>. • Interpolation des données sur les patients atteints d'un CPNPC porteur d'une fusion du gène <i>RET</i> de l'essai LIBRETTO aux données générales sur le CPNPC reposant sur les données administratives des É.-U. (patients présentant une fusion du gène <i>RET</i> : patients n'ayant jamais été traités, patients ayant déjà reçu au moins un traitement)
Résultats présentés	<p>Patients n'ayant jamais été traités : le RCED séquentiel du selpercatinib est de 190 169 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à la trithérapie.</p> <p>Patients ayant déjà reçu au moins un traitement : le RCED séquentiel du selpercatinib est de 211 869 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à l'atézolizumab.</p>
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les données non randomisées visant à déterminer les effets relatifs du selpercatinib par rapport aux traitements remboursés actuellement ne sont pas liées au CPNPC porteur d'une fusion du gène <i>RET</i>, par conséquent, les facteurs pronostiques pouvant être associés à cette mutation ne sont pas pris en compte. Cette analyse repose également sur une méthodologie associée à l'estimation optimiste des effets thérapeutiques relatifs sans qu'il soit possible d'adopter d'autres méthodes malgré la demande. • Le modèle manque de transparence et est programmé d'une manière inefficace. On relève de nombreuses erreurs dans l'analyse et l'ACMTS ne peut pas garantir que les résultats du modèle sont calculés avec exactitude. • Le promoteur suppose que la progression de la maladie est la seule cause de décès dans le modèle, malgré le fait que les données probantes de l'essai LIBRETTO montrent que de nombreux décès sont survenus avant qu'il y ait eu progression de la maladie. • Le cadre du modèle du promoteur suppose que la survie à long terme ne dépend pas de l'état de progression de la maladie et que le selpercatinib continuera d'être associé à une réduction relative de la mortalité bien après la fin du traitement, malgré l'absence de données probantes appuyant cette hypothèse. • Les hypothèses relatives à la perte de médicament et à l'intensité de dose sont teintées d'un biais favorable au selpercatinib. • L'estimation du promoteur des coûts des traitements ultérieurs manque de validité apparente dans le contexte des patients ayant déjà reçu au moins un traitement.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Étant donné l'absence de données comparatives et l'approche de modélisation inappropriée, les résultats de l'ACMTS sont présentés dans le cadre d'une analyse exploratoire avec et sans l'ajout des coûts du dépistage de la mutation. La nouvelle analyse n'a pu pallier l'estimation du promoteur de l'efficacité du traitement ni l'hypothèse de la perte de médicament par rapport aux comparateurs, lesquelles introduisent probablement un biais à l'avantage du selpercatinib. • Pour orienter la nouvelle analyse exploratoire, l'ACMTS a révisé le modèle du promoteur pour refléter plus adéquatement le passage des patients entre les états sans progression, après la progression et décès. L'ACMTS a également adopté des estimations appropriées des coûts du traitement et des coûts des traitements ultérieurs pour ceux qui connaissent une progression de la maladie au cours du traitement de deuxième intention. • Patients n'ayant jamais été traités : le RCED du selpercatinib est de 418 720 \$ l'AVAQ gagnée (495 313 \$ incluant le dépistage) par rapport à la trithérapie et de 408 722 \$ l'AVAQ gagnée (445 455 \$ incluant le dépistage) par rapport à la bithérapie. Une réduction de prix de 70 % (77 % si l'on tient compte de tous les coûts liés au dépistage) est nécessaire pour que le selpercatinib soit considéré comme rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients n'ayant jamais été traités. • Patients ayant déjà reçu au moins un traitement : le RCED du selpercatinib est de 422 880 \$ (453 673 \$ incluant le dépistage) par rapport au nivolumab, de 500 589 \$ (529 397 \$ incluant le dépistage) par rapport au docétaxel et de 440 326 \$ (471 292 \$ incluant le dépistage) par rapport à l'atézolizumab. Une réduction de prix de 87 % (93 % si l'on tient compte de tous les coûts liés au dépistage) est nécessaire pour que le selpercatinib soit considéré comme rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement.

AV = années de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; RET = réarrangement en cours de transfection

Impact budgétaire

Dans la nouvelle analyse de l'ACMTS, on s'attend à ce que l'impact budgétaire du selpercatinib soit de 792 667 \$ la première année, de 2 921 482 \$ la deuxième année et de 7 031 748 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 10 745 897 \$. L'impact budgétaire sur trois ans est de 536 959 \$ parmi les patients n'ayant jamais été traités et de 10 208 939 \$ parmi ceux ayant déjà reçu au moins un traitement. L'ACMTS juge que l'impact budgétaire est sensible aux hypothèses concernant la proportion de patients atteints d'un adénocarcinome du poumon, la proportion de patients recevant un traitement de première intention et l'ajout des coûts liés au dépistage. Si la disponibilité d'un traitement ciblé augmente la proportion de patients qui finissent par recevoir un traitement à action générale, l'impact budgétaire augmente alors considérablement, surtout chez la population n'ayant jamais été traitée, pour laquelle une analyse de scénario montre que l'impact budgétaire sur trois ans passe de 536 959 \$ à 40 950 860 \$.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 9 mars 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.